Aus dem Neurologischen Ambulatorium der Medizinischen
Universitäts-Poliklinik Basel.
Vorsteher: Prof. Robert Bing

Die Frage der Beziehungen zwischen Encephalomyelitis Disseminata und Multipler Sklerose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
ABRAHAM WINOGRAD
aus Riga (Lettland)

RIGA 1936

Aus dem Neurologischen Ambulatorium der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Basel.
Vorsteher: Prof. Robert Bing

Die Frage der Beziehungen zwischen Encephalomyelitis Disseminata und Multipler Sklerose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
ABRAHAM WINOGRAD
aus Riga (Lettland)

RIGA 1936

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Robert Bing.

Tag der Promotion: 16 Juli 1936.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Buchdruckerei D. Apt, Riga, Parkstr. 1-a.

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit
gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546702_0094

„Der Formenreichtum der multiplen Sklerose macht sie zu der am schwersten differentialgiagnostisch abgrenzbaren Erkrankung des Zentralnervensystems."
(Oppenheim.)

I

Wie alles, was seit rund hundert Jahren mit dem grossen Rätsel der multiplen Sklerose (m. S.) verknüpft ist, so war auch das Problem, mit dem ich mich hier zu befassen habe, nie von der Tagesordnung der neurologischen Diskussion verschwunden.

Seit den ersten ausführlichen Beschreibungen ist die Diskussion über die Frage nach der Aetiologie der m. S. im weiteren und nach ihrem Zusammenhang mit der Encephalomyelitis disseminata (E m.) im engeren Sinne in zahlreichen klinischen Beobachtungen, pathologisch-anatomischen Untersuchungen und experimentellen Forschungen hin und her gegangen. Dabei neigten die einen Autoren mehr dazu, eine Verwandtschaft der beiden Prozesse in dem Sinne anzunehmen, dass die m. S. ein späteres, beziehungsweise das Endstadium eines myelitischen Prozesses sei, und von dem gleichen oder zum mindesten einem verwandten schädigenden Agens wie die E. m. disseminata hervorgerufen sei, — sodass alle Unterscheidungen nur durch das Tempo beziehungsweise die Akuität des Prozesses gegeben, also nur quantitativer Art seinen, — während ein anderer Teil der Forscher entweder die infektiöse, ja überhaupt jede exogene Aetiologie der m. S. ablehnten, oder doch, nachdem dieser Ansicht immer mehr der Boden entzogen wurde, für qualitative Unterscheidung der beiden Prozesse in klinischer und histopathologischer Hinsicht eintraten.

Was die heutigen Anschauungen anbelangt, so ist die infektiöse Aetiologie für die Mehrzahl der Forscher im allerhöchsten Grad wahrscheinlich, trotzdem man ihren hypothetischen Erreger noch nicht kennt, andererseits spricht immer mehr Beweismaterial dafür, dass m. S. und E m. disseminata trotz ihrer Aehnlichkeit von einander nosologisch zu trennen sind.

Ich versuche hier die Entwicklung der Diskussion in Zusammenhang mit dem Fortschritt der Forschung bis zu dem heutigen Stand des Problems zu verfolgen.

II

Die multiple Sklerose war schon seit den Dreissigerjahren des vorigen Jahrhunderts bekannt. Das Wesentliche ihrer klinischen und pathologisch-anatomischen Merkmale erkannt zu haben ist aber das Verdienst Charcot's (1862).

Charcot untersuchte die im Zentralnervensystem regellos zerstreuten grauen, verhärteten „Plaques" mikroskopisch und fand, dass sie durch starke Gliawucherung und nur teilweisen Untergang der Nervenfasern (die Achsenzylinder werden auffällig verschont) charakterisiert sind.

Dieses pathologisch-anatomische Charakteristicum sei hier durch die Ergebnisse späterer Untersuchungen kurz ergänzt. Obwohl der Prozess wegen des eingentümlichen Markscheidenschwundes und der relativen Integrität der Achsenzylinder und Ganglienzellen eine typische Affinität für die weisse Substanz zeigt, wird die Grenze zwischen weisser und grauer Substanz keineswegs respektiert: es wurden Herde auch in der Hirnrinde gefunden. Während die polysklerotischen Plaques in jeder Gegend des Zentralnervensystems wahllos verteilt sein können, ist doch ihr Lieblingssitz die weisse Substanz des Rückenmarks und die Wand der Seitenventrikel. Neben den älteren, durch die Gliafasernwucherung verhärteten (sklerotischen), findet man frische Herde, die Konsistenz erweichten Gewebes haben und sich zum grössten Teil aus Körnchenzellen zusammensetzen.

Für die „schlérose en plaques" nahm Charcot eine entzündliche Genese an.

Als klinisches Charakteristicum der m. S. hat er einen Symptomenkomplex angegeben, der sich aus dem Intentionstremor, Nystagmus und skandierender Sprache zusammensetzt (Charcot'sche Trias). Auch das klinische Bild soll anschliessend in den Grundzügen durch unsere heutigen Kenntnisse vervollständigt werden, damit es uns weiter als eine vergleichbare Einheit dienen kann.

Trotzdem die Feststellungen Charcot's durch Forschungen anderer Autoren im grossen und ganzen bestätigt

wurden, hat sich das erwähnte Syndrom für die Diagnostik als wenig brauchbar erwiesen. Einerseits findet sich dieser „Charcot'sche Typus" der m. S. nach den neueren Statistiken nur in 10—15% der Fälle, andererseits rechnet man jetzt zu den Kardinalsymptomen ausser der Trias auch die Spastizität der Beine und Aufhebung der Bauchdeckenreflexe (Bing), aber auch diese Symptome werden häufig vermisst.

Der in jedem Einzelfalle verschiedenen Lokalisation der Herde entsprechend ist das Krankheitsbild der m. S. ausserordentlich mannigfaltig. Von der Menge anderer Symptome, die sich zu verschiedenartigen klinischen Typen vereinigen können, sind in erster Linie die pyramidalen Störungen (spastische Paresen, vor allem der Beine) zu nennen. Fast ebenso häufig ist die Ataxie, ferner Sphynktereninsuffizienz, Sensibilitätsstörungen, Augenmuskelparesen (Diplopie). Ein fast klassisches Symptom ist die partielle Opticusatrophie, die sog. temporale Abblassung der Papille. Auch leichte psychische Störungen, die sich in mangelhafter Krankheitseinsicht und Euphorie äussern, sind nicht selten.

Die m. S. beginnt gewöhnlich schleichend, kann aber auch akut, sogar apoplektiform einsetzen. Für den endlosen, sich über 5—20 Jahre und länger ziehenden Verlauf ist das Gehen und Kommen von Symptomen — Remissionen und Schübe — besonders charakteristisch. Es können jahre-, sogar jahrzehntelange Perioden weitgehender Besserung, ja scheinbarer Heilung eintreten, bis wieder ein neuer Schub folgt. Der Tod tritt entweder durch eine interkurrente Erkrankung, Hinzutritt bulbärer Störungen, Kachexie mit Dekubitalgeschwüren oder einen apoplektischen Anfall ein.

Bei Unkenntnis der Aetiologie gibt es keine spezifische Therapie der m. S.

So hat man in der Sclerosis multiplex einen chronisch-rezidivierenden Prozess kennengelernt.

Die Frage der Pathogenese der m. S. wird noch in einem anderen Zusammenhang erörtert werden.

III

Zehn Jahre nach Charcot's Mitteilungen (1872) hat Westphal eine „Affektion des Nervensystems nach Pocken und Typhus" beschrieben, die im

wesentlichen durch akuten Beginn und die Symptome einer charakteristischen Sprachstörung, Ataxie, Zittern und psychische Störungen ausgezeichnet war. Die Erscheinungen bildeten sich zu einem gewissen Teil zurück, um dann auf einem geringeren Grade monate- bis jahrelang unverändert fortzubestehen.

Auf die Aehnlichkeit dieses Krankheitsbildes mit der multiplen Sklerose weist Westphal hin. Er schreibt nämlich: „Dem Leser hat sich bei der Darlegung der erwähnten Haupterscheinungen ohne Zweifel bereits die grosse Aehnlichkeit aufgedrängt, welche sie mit den Symptomen der fleckweisen grauen Degeneration des Hirns und Rückenmarks, Sclérose en plaques der Franzosen hat". Westphal trennt aber klinisch die von ihm beobachtete Affektion von der chronisch verlaufenden m. S. und bemerkt dabei: „Niemand wird auf den Gedanken kommen, dass wenn einer unserer akut erkrankten Patienten gegenwärtig zur Sektion käme, der Befund grauer Plaques im Zentralnervensystem zu erwarten wäre..." Umso grösser war seine Ueberraschung, als er ein Jahr später bei einer Reihe analoger, aber tödlich ausgegangener Fälle, wirklich einen der m. S. ähnlichen Sektionsbefund erheben konnte Er fand im Rückenmark unregelmässig zerstreute Erweichungsherde und nannte die noch wenig bekannte Erkrankung — „Fleckweise oder disseminierte Myelitis". Diese Patienten wurden im Verlauf von Pocken befallen, wiesen Paraplegien und Blasenlähmungen mit anschliessendem Decubitus auf und gingen sämtlich innerhalb von wenigen Monaten zugrunde

Diese, die Aehnlichkeit der uns hier beschäftigenden Affektionen aufdeckenden Beschreibungen Westphals stellen das erste Glied einer langen Kette weiterer Vergleiche dar.

IV

Leyden hat die Encephalomyelitis disseminata mit der multiplen Sklerose in Beziehung gebracht, indem er zuerst den Satz aufgestellt und seither vertreten hat, dass die m. S sich aus akuten und subakuten Anfängen entwickle und als chronische Myelitis aufzufassen sei.

In seiner „Klinik der Rückenmarkskrankheiten" berichtet Leyden 1874/75 über experimentell erzeugte

Myelitis bei Hunden, deren „wohl häufigster Ausgang die Sklerose sei", und bezeichnete die spinale Form der Sklerose als den „eigentlichen Typ der chronischen Myelitis". 1879 beschrieb er mehrere Fälle, die histologisch das Bild der m. S zeigten, die er aber im übrigen, zumal mit Rücksicht auf den klinisch sehr akuten Verlauf, als „zerebrale Form der Encephalomyelitis disseminata" bezeichnete.

Küssner und Brosin berichteten 1886 über einen stürmisch mit Fieber verlaufenen Fall von „Myelitis akuta disseminata". Im Gegensatz zu den Westphalschen Fällen nach Pocken und Typhus war hier keine Infektionskrankheit vorausgegangen: der Patient wurde anscheinend aus voller Gesundheit befallen. Es bestanden schlaffe Lähmungen, Fehlen der Haut- und Sehnenreflexe, Blasenlähmung. Exitus 24 Tage nach Beginn der Krankheit. Die Sektion zeigte zahlreiche im Rückenmark zerstreute Herde, die Küssner und Brosin als akute Entzündungen bezeichneten. Sie konnten konstantieren, dass die Herde sich stets an die Gefässe anschlossen, was sie zur Vermutung einer haematogenen Infektion führte. Wegen der auffallenden Aehnlichkeit mit m. S. nahmen Küssner und Brosin eine weitgehende Verwandtschaft der beiden Affektionen an. Nach ihrer Auffassung könnten die Myelitiden bei weniger stürmischem Verlauf zur m. S. führen, „den weiteren Verlauf der Gewebsschädigung unterbrach der Tod". Trotz dieser Verwandtschaft unterscheiden Küssner und Brosin ihren Fall von denen der echten m. S. „Die akuten Attacken, die im Verlaufe der m. S. öfters auftreten, sind etwas durchaus anderes als der akute Beginn unseres Falles".

Den ersten ausführlichen histologischen Vergleich gab 1888 Cramer. Er fand bei seinem Falle zahlreiche ausgesprochen polysklerotische Herde, daneben aber solche, die er als akute Myelitisherde ansprach. In den polysklerotischen Herden bestand immer Schwund, nie Vergrösserung der Markscheiden, in den myelitischen dagegen waren die Markscheiden stets „aufgeblasen". Die Achsenzylinder zeigten zwar auch in den Skleroseherden eine gewisse Schwellung und teilweise körnigen Zerfall, die Schwellung war aber in den myelitischen Herden viel ausgesprochener. Die Gliafasern der sklerotischen Herde waren „verbreitert, körnig und trocken und nicht intensiv mit Carmin gefärbt", die Glia der myelitischen Herde dagegen war „glasig, homogen und stark mit Carmin tingiert". Bei den sklerotischen Herden zeigte sich fast immer ein deutlicher Zusammenhang mit einem oder

mehreren Gefässen, während Cramer bei den myelitischen Herden keinen Zusammenhang mit den Gefässen feststellte.

Eine interessante Beobachtung machte 1903 Baucke. Er diagnostizierte bei einem Fall pathologisch anatomisch eine typische m. S., während klinisch kein einziges von den Kardinalsymptomen der letzteren bestand. Er glaubte daher von dieser Diagnose absehen zu müssen und nahm an, dass es sich um eine Encephalomyelitis disseminata handele.

Auf die in den darauf folgenden Jahren erschienenen Theorien Strümpells und Marburgs wird später eingegangen werden.

Einen der m. S. im höchsten Grade ähnlichen Fall von E. m. disseminata sah 1910 Reichmann. Es handelte sich um eine Patientin, die plötzlich befallen wurde und Lähmungen der unteren Extremitäten, Steigerung der Sehnenreflexe, Nystagmus, Neuritis hervi optici, temporale Abblassung der Papille sowie Blasen- und Mastdarmschwäche aufwies. Fünf Monate nach Beginn Decubitus und Exitus. Die pathologisch anatomische Untersuchung des Rückenmarks ergab einen herdförmigen Zerfall der nervösen Elemente und Ersatz derselben durch eine umfangreiche Gliose. Die Augensymptome wiesen auch auf Herde im Gehirn hin. Gegen die m. S. sprach nur der akute Verlauf. Man hat solche Fälle deshalb als „akute m. S." bezeichnet.

Einen Zusammenhang zwischen E. m. disseminata und m. S. nahm Westphal (1909) bei einer Patientin an, die im Anschluss an ein Puerperium unter dem Bilde einer m. S. erkrankte und drei Monate nach Beginn zum Exitus kam. Histologisch fanden sich frische, gefässreiche Herde mit starker kleinzelliger Infiltration der Gefässe, erhebliche Proliferation der Glia, eine „geradezu kolossale" Produktion grosser geschwellter Gliazellen. An diese akuten, grenzten mitunter direkt ältere, völlig sklerotische Herde. Dazwischen bestanden manche „Uebergangsformen". Nach diesen Bildern hielt Westphal es für möglich, dass eine Encephalomyelitis disseminata in die m. S. übergehen könne.

Anton und Wohlwill kamen (1912) zu dem Ergebnis, dass zwar die E. m. disseminata mit der m. S. nahe verwandt sei und gewissermassen als deren akute Form bezeichnet werden könne, dass sie aber klinisch und pathologisch-anatomisch doch von ihr zu trennen sei. Klinisch unterscheidet sie der stürmische Verlauf und die schweren zerebralen Allgemeinerscheinungen, histopathologisch die akutere Entwicklung der einzelnen Herde.

Ferner überwiegt die Gliazellproliferation (im Gegensatz zu der Faserproduktion bei der m. S.) und ein erhebliches Wiederzugrundegehen der im Ueberschuss produzierten Zellen, endlich der viel stürmischere Zerfall der Marksubstanz.

Oppenheim hebt 1914 eine Anzahl Symptome hervor, die teils schon einzeln (wie die Schnelligkeit des Verlaufs und die Schwere der Ausfallserscheinungen), insbesondere aber miteinander kombiniert mehr für E. m. disseminata als für m. S. sprechen. Benommenheit und Bradykardie, die oft an einen Tumor cerebri denken lassen, Pupillenanomalien von minimaler Reaktion bis zu reflektorischer Starre, sowie Hypotonie (zwei bei der m. S. besonders ungewöhnliche Symptome), ferner die starke Ausbreitung sowie die Intensität der Lähmung, der hohe Grad der Inkontinenz, Anaesthesie, Opticusaffektion und psychische Anomalien, wie Verwirrungszustände, tiefe Depressionen, Apathie, Delirium u. a., bei Kindern motorische Reizerscheinungen und Demenz.

Während wir bisher das Hauptunterscheidungsmerkmal der E. m. disseminata in ihrem akuten Verlauf — im Gegensatz zu dem chronischen Verlauf der m. S — kennen gelernt haben, hat Baumm 1919 durch seine Mitteilung die Frage nach der chronischen E. m. disseminata aufgeworfen. Bei zwei Fällen, die ihn symptomathologisch an die Westphal'schen Kranken nach Pocken und Typhus erinnerten, wusste er nicht, ob er eine m. S. oder eine chronische E. m. disseminata annehmen soll, denn die beiden Fälle zeigten einen ausgesprochen chronischen Verlauf. Der eine Patient erkrankte im Anschluss an eine Wundrose, der andere nach Ruhr. Die vorwiegend cerebralen Symtome bildeten sich zum grossen Teil zurück, um in vermindertem Masse stationär zu bleiben; keine weiteren Schübe.

Oppenheim will eine „chronische E. m. disseminata" als selbstständige Erkrankung nicht gelten lassen, sondern sie nach klinischen Erscheinungen und anatomischem Befund der m. S. zuteilen.

V

Wie erwähnt, gibt es Fälle, die eine so weitgehende Aehnlichkeit mit der m. S. aufweisen, dass man sie mit Rücksicht auf ihren akuten Verlauf als „akute m. S."

bezeichnete. Ich erinnere beispielsweise an den oben beschriebenen Fall Reichmanns.

Diese Fälle zeigen oft eine rasche Entwicklung nicht nur der Einzelsymptome, sondern auch des voll ausgeprägten Symptomenkomplexes in direktem Anschluss an akute Infektionskrankheiten oder gar unter dem Bilde von solchen. Sie führen dann ohne grössere Remissionen und ohne starke Schübe in relativ kurzer Zeit (1/4 bis 2 Jahre) zum Tode oder sie gehen in einen stationären Zustand, ja sogar in klinische Heilung über. Der Formenreichtum ist gewaltig.

Solche Fälle waren schon seit langem bekannt und wurden von Marburg und darauf von Oppenheim genau beschrieben.

Analoge Fälle wurden neuerdings örtlich und zeitlich gehäuft beobachtet und zwar bald ohne nachweislichen Anlass, bald im Anschluss an akute Infektionen (Pette, Redlich, Marburg, Guillain), die Mortalität war dabei verhältnismässig gering. Kinder sollen öfter befallen werden als Erwachsene.

Ob die „akute m. S." wirklich zur m. S gehört, war eine offene Frage. Sehr entscheidend und nachhaltig beeinflusst wurden die Anschauungen durch die Arbeiten Marburgs (1906), der diese Frage durch klinische und pathologisch-anatomische Untersuchungen von drei derartigen Fällen analisiert hat. Er kam zur Ueberzeigung, dass die „akute m. S." nur eine Form der echten sei", die sich eigentlich nur durch eine „raschere Progression des Prozesses auszeichne".

Auch Fränkel und Jakob waren der Ansicht, dass der akuten Form der m S. eine prinzipielle Sonderstellung gegenüber der gewöhlichen, mehr chronischen Verlaufsart nicht zukommt, und nahmen Marburg's Urteil als zu Recht an, dass der einzelne Herd auch der chronischen Fälle anfangs „genau denselben histologischen Aufbau" zeigt, wie bei den akuten, und dass die letzteren sich nur dadurch auszeichnen, dass hier die Herde „schneller und reichlicher hintereinander aufschiessen". Es bestehen also nach ihrer Ansicht mit Sicherheit fliessende Uebergänge zwischen den akuten Strukturveränderungen der weissen Substanz und den anatomischen Erscheinungen der alten sklerotischen Herde, wofür sie drei Fälle als Beweis bringen. Im ersten Fall „die frischesten Erscheinungen bis zu den Herden mittleren Alters, die bereits gewisse Uebergänge zu den echten sklerotischen Plaques zeigen", im zweiten Fall neben den gleichen Vorgängen „die weiteren Strukturentwicklungen

bis zu den ausgebildeten chronischen Herden", die im Fall III am ausgesprochensten sind, obwohl auch hier noch „Vorstadien" vorhanden sind. Rönne und Wimmer wie auch Wohlwill waren der gleichen Meinung.

Gegen diesen von Marburg vertretenen Standpunkt waren die Anhänger der Strümpell'schen Theorie von der endogenen Aetiologie der m. S. Sie konnten bei der multiplen Sklerose keine entzündlichen Merkmale feststellen und lehnten damit die schon seit Charcot bestandene Anschauung ab. E. Müller, der Hauptverfechter dieser Theorie konnte auf Grung eines reichlichen und sorgsam studierten Materials sämtliche exogene Faktoren bei der m. S. ausschliessen. Auesere Einwirkungen (Infektionen, Traumen) seien nur als „agents provocateurs" anzusehen, auslösende Momente für eine angeborene Veranlagung zur Wucherung der Neuroglia. Als Beleg für diese Lehre wurde das in einigen Fällen beobachtete familiäre Auftreten, ferner angeblich häufiges Bestehen von heterosexuellen Merkmalen, Missbildungen des Zentralnervensystems usw. angeführt. Der echten, also endogen bedingten m. S. stellten diese Autoren auf der anderen Seite die exogenen (entzündlichen), auf der Basis disseminierter Encephalomyelitiden entstehenden Affektionen gegenüber. E. Müller bezeichnete sie mit Schmaus und Ziegler als „secundäre Sklerosen", die von der m. S. klinisch wie anatomisch gut zu unterscheiden seien. Somit trennen sie die „akute m. S" wie auch die anderen Encephalomyelitiden von der m. S Dementsprechend gibt E. Müller differenzialdiagnostische Merkmale für die „akute" und echte m. S. an. Ausser dem Verlauf können auch gewisse Einzelsymptome die Unterscheidung ermöglichen, vor allem die typischen Sehnervenstörungen und der eigentliche Nystagmus der m S.

Gegen die Marburg'sche Lehre von der Untrennbarkeit der „akuten" und echten m. S. haben sich ausser den Vertretern der endogenen Theorie später auch viele andere Autoren gestellt. So trennt auch Oppenheim die beiden Affektionen und gibt eine Zusammenfassung der Unterscheidungsmerkmale an:

a) Chronische Erscheinungen:

Temporale Opticusatrophie und Neuritis optica, Tremor, spastische Parese, skandierende Sprache.

b) Akute Erscheinungen:

Stauungspapille oder schwere Atrophie, Amaurosis, Pupillenstarre, totale, selbst schlaffe Paraplegie, Hypoto-

nie, Areflexie, Anästhesie, Sphyncterenlähmung, Dysphagie, Decubitus.

Oppenheim ist eher geneigt gleich E. Müller, die „akute m. S." in die disseminierten Encephalomyelitiden einzureihen: „Eine scharfe Grenze zwischen der akuten Form der m. S. und der E. m. disseminata kann weder klinisch noch anatomisch gezogen werden».

Von dem Gebrauch des unklaren und strittigen Begriffs der „akuten multiplen Sklerose" haben heute die meisten Autoren abgesehen.

So hat Bing bei Stellung dieser Diagnose „grösste Zurückhaltung und Vorsicht" empfohlen. Seiner Meinung nach handelt es sich bei derartigen Fällen meistens um die postinfektiösen Encephalomyelitiden.

VI

Anderen postinfektiösen disseminierten Encephalomyelitiden sind wir schon zum Teil in den Kapiteln III und IV begegnet. Sie waren oft der m. S. mehr oder weniger weitgehend ähnlich. Ich erinnere an die Fälle nach Pocken, Typhus, Erysipel, Ruhr.

Nun hat man in jüngerer Zeit (ungefähr gleich zeitig mit der Häufung der bei der „akuten m. S." erwähnten Fälle) analoge Krankheitsprozesse auch im Anschluss an akute Infektionskrankheiten des Kindesalters, speziell nach Masern, gehäuft auftreten sehen.

Encephalitische Symptome bei Masern sind schon seit langem bekannt, doch findet sich eine merkwürdige Häufung solcher Fälle in den letzten Jahren (Eckstein). Die Symptome setzen in der Regel ein mit Benommenheit, die in schweren Sopor und Koma übergehen und bis zum Tode anhalten kann. Aber auch schwere Erregungszustände kommen vor. Klonische und tonische Krämpfe sind häufig, auch meningeale Reizerscheinungen können das Bild beherrschen. Bulbäre Lähmungssymptome, spastische wie schlaffe Gliederlähmungen und zerebellare Symptome wurden beobachtet. Manchmal kann das Bild einer akuten Encephalitis epidemica ähneln.

Auch nach Varizellen hat man ähnliche Fälle gesehen. Die E. m. tritt mit Vorliebe nach Abklingen der Varizellen auf. Man hat dabei Symptome einer Meningitis,

Grosshirnencephalitis, Ophthalmoplegia externa, Chorea und anderer extrapyramidaler Störungen, cerebellare Ataxie sowie poliomyelitische Ausfälle beobachet.

Die E. m. nach Pockenschutzimpfung — postvaccinale E. m. — wurde im gehäuften Auftreten seit 1922 — zuerst in Englang — konstatiert. Sie ist überwiegend eine Erkrankung des kindlichen Alters, veschont aber das vorgerückte Alter keineswegs. Auch die Symptome dieser E. m. sind sehr mannigfaltig: Fieber, meningitische Symptome, Kopfschmerz, Somnolenz, Erbrechen, Krämpfe, Lähmungen. Dagegen scheinen Augenmuskellähmungen selten zu sein, die Mortalität ist sehr gross.

Auch nach Erkältungen wurden analoge Fälle in der letzten Zeit oft gemeldet.

Alle diese Prozesse führen entweder relativ rasch zum Tode oder sie gehen rasch in eine mehr oder weniger vollständige Heilung über.

Dass auch die oben besprochene „akute m S." nach neueren Anschauungen zu den postinfektiösen Encephalomyelitiden gehört, wurde schon gesagt

Pathologisch-anatomisch gibt Spatz an: Für die Masern- und postvaccinale E. m.: zahlreiche kleine, vielfach längliche Herde um radiäre Venen in der weissen Substanz, im Grau der Stammganglien und in den tieferen Schichten der Rinde, am stärksten befallen ist das Grosshirn. Für die „akute" m. S.: scharf umschriebene grössere Herde, unter denen solche an bestimmten Stellen der Seitenventrikel nie fehlen.

Obwohl bei diesen E. m-iden der Zusammenhang mit der Infektion auf der Hand liegt, ist doch eine direkte Beziehung zu den Erregern der entspechenden Infektionskrankheiten nicht erwiesen.

VII

Es soll jetzt auf die Rolle der Infektion bei der m. S. eingegangen werden.

Als Resultat weiterer ätiologischer und pathologisch-anatomischer Forschungen hat man mit der Zeit von der Strümpell-Müller'schen endogenen Lehre absehen müssen und kehrte wieder zu der Charcot'schen Auffassung über die entzündliche Genese der m. S. zurück.

Man stellte nämlich durch gründliche mikroskopische Untersuchungen verschiedene Kriterien der haema-

togenen Entzündung in den Herden fest und zwar entzündlihce Veränderungen an den Gefässen, lympho- und plasmozytäre Infiltration in deren Umgebung, entzündliche Alterationen der Meningen und des Liquors.

Die Gliawucherung, die nach der endogenen Theorie als primär aufzufassen sei, wurde jetzt als ein sekundärer, reparatorischer Vorgang gedeutet, der einer durch ein hypothetisches Agens hervorgerufenen Schädigung des Nervengewebes folgt.

So gewann die infektiöse Aetiologie der m. S. allmählich immer mehr Anhänger. Dabei hielten die einen Autoren die pathogenen Mikroorganismen, die andern deren Toxine für das schädigende Agens. Ungefähr sämtliche bekannten oder noch zu entdeckenden Krankheitserreger sind bereits als Ursache diskutiert worden. Für die infektiöse Genese der m. S. sprechen die wiederholt festgestellten, wenn auch kurzdauernden Temperatursteigerungen (Bing, Mc Kenna, Oppenheim, Marie Bonadurer, E. Müller, F. H. Lewy). Letzterer stellte darüber hinaus fest, dass nicht selten eine sehr erhebliche Monozytoze, Zeichen leichter Leber- und Nierenschädigungen und in der Anamnese gehäufte Infekte vorkommen. In Sektionsberichten aber findet sich gehäuft die Angabe einer vergrösserten Milz und eines geschwollenen Rachenrings.

In diesem Zusammenhang möchte ich auf die neueren interessanten Vermutungen Pässlers hinweisen, der die m. S. in Beziehungen zu den chronischen Infektionsherden der Mundhöhle (chronische Tonsillitis, Zahnwurzelerkrankungen, Alveolarpyorrhoe usw) bringt.

Den klinischen Verlauf wie die anatomischen Veränderungen erklärt sich Pässler durch eine haematogene Entstehung der Herde bei immer wiederholten Einbrüchen der Erreger von einem latenten chronischen Herd aus in die Blutbahn. Das rasche, selbst plötzliche Auftreten einzelner Schübe, die in ganz kurzer Zeit ihren Höhepunkt erreichen, um sich von da ab nicht mehr weiter zu entwickeln, sondern sich im Gegenteil stets allmählich zurückzubilden, lässt an einen Keim denken, der haematogen in das Zentralnervensystem gelangt, an seiner Haftstelle rasch zugrunde geht und durch dabei frei gewordene Endotoxine das Gewebe schädigt. Mit der Ausbildung der durch die Gewebsschädigung bedingten reaktiven Entzündung ist sehr schnell der Höhepunkt der anatomischen und klinischen Herdenentwicklung erreicht, es folgen dann

nur noch reparatorische Vorgänge am Herd und die damit zu erwartende, auch klinisch regelmässig zu beobachtende stetige Rückbildung der Funktionsstörungen, bis von dem einzelnen Schub nur ein verhältnismässig geringer Ausfall als stabile Resterscheinung übrig bleibt. Pässler konnte bei allen seinen Kranken chronische Infektionsherde nachweisen und nach Entfernung derselben einen Rückgang klinischer Erscheinungen registrieren, ebenso Wichura und Gerson. Pässler gibt aber selbst zu, dass diese Beobachtungen noch wenig beweisend sind, denn man kann einen Rückgang der Symptome bei der m. S. auch ohne jede Therapie sehen. Ob es sich in diesen Fällen um eine wirkliche Heilung handelt, kann erst eine langjährige weitere Beobachtung derselben zeigen.

Ahringshaus vermutet (unter Hinweis auf Befunde O. Loewenstein's, der im zirkulierenden Blute von Polysklerotikern Tuberkelbazillen nachgewiesen habe) eine tuberkulöse Aetiologie der m. S. Die bis dahin latente Tuberkulose soll durch eine Infektionskrankheit aktiviert werden. Diese Tuberkulose des Zentralnervensystems nennt er (nach Analogie der „Metalues") „Metatuberkulose".

Aber auch Spirochäten wurden schon vielfach als Erreger der m. S. angesehen (Spirochaeta argentinensis, Spirochaeta myelophtosa, nach Steiner, Kuhn u. a.), ferner eine „Sphaerula insularis" (nach K. Chevosaut, Purves Skenast u. a).

Das Problem der aetiologischen Beziehungen zwischen m. S. und E. m, disseminata hat in sehr nachdrücklicher, aber auch sehr umstrittener Weise 1929 Pette behandelt. Indem er sich auf die Arbeiten von Marburg, Ånton-Wohlwill, Fränkel u. a. bezieht als Beweis dafür, dass E. m. disseminata von der m. S. anatomisch nicht zu trennen seien, geht er gleich mehrere Schritte weiter und behauptet nicht nur die anatomische und klinische Untrennbarkeit, sondern nimmt auch auf Gund von histopathologischen Vergleichen und auf Grund seiner tierexperimentellen Forschungen eine verwandte Art von Erregern für Poliomyelitis, Encephalitis bezw. E. m. wie für m. S., und zwar ein ultravisibles Virus an. Durch eine Infektionskrankheit soll dieses sonst im Körper latent vorhandene Virus aktiviert und neurotrop werden oder erst unter diesen Umständen in den allergisch reagierenden Organismus eindringen und wirksam werden. Pette, der die beiden Krankheiten lediglich als Sonderformen einer nosologischen Einheit auffasst, nimmt an, dass man die E. m. disseminata möglicher-

weise als den ersten Schub der m. S. zu betrachten hat. So kehrt Pette zu der Leyden'schen Anschauung zurück.

Für nahe Verwandtschaft und fliessende Uebergänge sprechen sich auch Jacob und Nonne aus, ohne sich jedoch in der Frage der ätiologischen Beziehungen festzulegen. So ist nach Jakob nur von der Intensität des Entzündungsprozesses abhängig, ob sich eine E. m. oder m. S. entwickelt.

Auch Borst und Maas sind der Meinung, „dass eine akute Myelitis den Boden für eine m. S. abgeben kann".

Zu den Vertretern dieser alten Anschauung gehören übrigens auch Cassirer, Marburg, Steiner u. a.

VIII

Dieser Anschauung über die Verwandtschaft der beiden Affektionen ist eine ganze Reihe autoritativer Forscher der neueren Zeit mit voller Schärfe entgegentreten.

Aber schon 1916 hatte Schröder gegen die in der Literatur verbreitete Neigung protestiert, alle herdförmigen, besonders multiplen Veränderungen im Zentralnervensystem, bei denen Markscheidenuntergang im Vordergrund steht, bei erhaltenen oder wenig gestörten Achsenzylindern, der m. S. anzugliedern. Diskontinuierlicher Markscheidenzerfall in kleineren und grösseren Herden sei häufig bei sehr verschiedenen Krankheitsprozessen, z. B. auch bei progressiver Paralyse. Es sei nicht gestattet, alle Krankheiten, welche unter anderem diesen einen histologischen Charakter haben, deshalb als wesensgleich zusammenzufassen.

Man hat übrigens neulich im Tierversuche der m. S. sehr ähnliche „experimimentelle m. S." erzeugen können. (Putnam, Mc Kenna, Morrison u. a.)

Der „akuten m. S." klinisch sehr ähnliche Bilder beobachtete F. H. Lewy im Verlaufe reccurierender Endokarditiden, bei denen sich an jeden Schub neue septische Embolien im Zentralnervensystem anschlossen.

Walthard hat das Bild der „akuten m. S." nach Haemorrhagien ins Kleinhirn und in die Brücke nebst Sklerose der A. cerebelli inferior beobachtet.

Einen besonders hochgradigen Fall disseminierter E. m. hat Bing als Schwangerschaftstoxikose auftreten und nach der Beendigung der Gravidität rasch — aber allerdings nicht ganz vollständig — zurückgehen sehen.

Sollen alle diese Erscheinungen etwas mit der m. S. zu tun haben?!

Die „unterscheidende Verschiedenheit" dieser Krankheiten gegen die m. S. betont Spielmeyer. Wie Redlich vom klinischen Standpunkte, widerspricht Wohlwill auf Grund anatomischer Erfahrungen der Lehre: die m S. sei von der E. m. disseminata nicht zu trennen. „Es besteht keine Möglichkeit von dem Uebergang einer andersartigen disseminierten E. m. in die m. S. zu sprechen" (Oppenheim).

IX

Auf Grund solcher autoritativer Urteile neuerer Zeit bleibt uns nur übrig, die auf moderne Forschungen gestützte Differentialdiagnose zwischen den endlich getrennten Affektionen anzugeben.

Pathologisch-anatomisch gibt Hallervorden für die E. m. disseminata als charakteristisch an: das kontinuierliche Wachstum eines grösseren Herdes mit hauptsächlicher Beschränkung auf die weisse Substanz (Lokalisation an der Mark-Rinden-Grenze), Symmetrie der Herde, falls mehrere auftreten, Freibleiben der Ventrikelwandungen, die bei der m. S. stets beteiligt sind, Verschonung des Opticus, reichlichere Körnchenzellbildung, vor allem aber eine eigenartige gliöse Riesenzellbildung und die erhebliche Eisenreaktion in den Herden, manchmal sekundäre Degeneration der Pyramidenbahnen, was bei der m. S. zu den grössten Seltenheiten gehört. Dafür sind bei der m S die Achsenzylinder bedeutend besser erhalten — Spielmeyer bezeichnet die Resistenz der Achsenzylinder als ein „essentielles Merkmal" der m. S, — die Bildung mesenchymaler Netze ist selten, das Grundgewebe ist weniger aufgelockert, die Gliafaserwucherung ist vollständiger.

Bei der E. m. tritt also die Affinität für die weisse Substanz mehr in den Hintergrund.

Zu den Prädilektionsstellen der m. S. gehören ausser der weissen Substanz des Rückenmarkes und der Wände der Ventrikel auch der Balken, die Brücke und die Medulla oblongata (Hiller, Herxheimer).

Wohlwill hebt hervor, dass bei der E. m. alle Herde fast gleichartigen Bau und anscheinend gleiches Alter haben, während man bei der m. S. fast regelmässig ältere sklerotische neben frischen weichen Herden findet, was selbstverständlich auf den Schubweisen Verlauf der m. S. zurückzuführen ist

Das leitet uns zur klinischen Differentialdiagnose über.

Als Characteristica der E. m. disseminata hat Bing „die Vergesellschaftung mit einzelnen Herdsymptomen, die auf grössere Entzündungsherde im Hirnstamm hinweisen (z. B. einer Hemiphlegia alterna mit Lähmung des Facialis auf der einen und der Extremitäten auf der anderen Seite), sowie auch die regelmässigen, begleitenden Temperatursteigerungen“ hervorgehoben. Den letzteren misst Bing aber k ine grosse differentialdiagnostische Bedeutung bei, denn es wurden (wie wir schon gesehen haben) auch bei der m. S. Temperatursteigerungen wiederholt festgestellt. Jedes Einzelsymptom der m. S. kommt allerdings auch einmal bei der E m. disseminata vor, das Gesamtbild zeigt aber fast immer deutliche Unterschiede. „Die akute disseminierte E. m. ist kaum jemals imstande das voll entwickelte klassische Bild Charcot's hervorzurufen“ (E. Müller).

Als Zeichen der E. m. disseminata hebt Straus die schwerere Störung des Allgemeinbefindens und die stärkeren zerebralen Erscheinungen hervor.

Nach Redlich ist die retrobulbäre Opticusneuritis der E. m disseminata fremd, während sie nach v. Hippel für die m. S. geradezu pathognomonisch ist.

Was die m. S. vor allem auszeichnet, ist der charakteristische endlose Verlauf mit Remissionen und Exacerbationen. Bei der E. m. disseminata bleibt es dagegen bei einer einzigen Krankheitsphase, die, wenn sie nicht zum Tode führt, zur Ausheilung (oder wenigstens zu einem stationären Zustand) kommen muss.

Die Abgrenzung wird erstens dadurch erschwert, dass eine jahre- oder gar jahrzehntelange Intermission nach dem ersten Schub der m S die Heilung einer E. m. vortäuschen kann, ebenso kann eine E. m. disseminata den ersten (akuten) Schub der m. S. vortäuschen

So kann es passieren, dass wir im Falle weitgehender symptomatologischer Aehnlichkeit eine

Unterscheidung zwischen E. m. diss. und m. S. nicht treffen können. Die Klärung wird dann erst von der weiteren, jahrelangen Beobachtung zu erwarten sein.

X

Zum Schlusse sei auf einige Besonderheiten im Vorkommen und Verlauf der m. S. hingewiesen, denen man weder bei der E. m. diss., noch bei einer anderen Affektion des Zentralnervensystems begegnet.

Nicht umsonst bezeichnete die m. S. Oppenheim schon im vorigen Jahrhundert als „eine Krankheit sui generis".

Ausser der oben beschriebenen Neigung der m. S. zu Remissionen und Schüben muss hier in erster Linie auf eine andere Eigentümlichkeit aufmerksam gemacht werden, die Oppenheim „vorpostenartige Erscheinungen" nannte. Mehrere Jahre vor dem Manifestwerden des Leidens pflegen flüchtige Störungen einzutreten, die gewisse Symptome der m. S. in verdünnter Form darstellen. So kann eine aufmerksame Anamnese sehr oft eine weitzurückgehende durchgemachte retrobulbäre Opticusneuritis aufdecken. Bing konnte 1916 in einer Serie von 29 Patienten mit beginnender m. S. 8 Mal (d. h. in mehr als 25%) eine früher durchgemachte Sehnervenerkrankung anamnestisch verzeichnen. Umgekehrt sind zahlreiche Opthalmologen zu dem Schlusse gekommen, dass mann auf Grund sog. essentieller akuter retrobulbärer Neuritis bei Patienten jüngeren oder mittleren Alters eine nachträgliche m. S. fast mit Sicherheit voraussagen könne. Als weitere Vorposten sind Augenmuskellähmugen, vorübergehende leichte Spastizität der unteren Extremitäten, Blasenstörungen sowie rezidivierende Facialisparesen zu nennen.

Eine andere Besonderheit ist das typische Prädilektionsalter der m. S. Obwohl Fälle, die erst im fünften Lebensjahrzehnt beginnen, nicht sehr selten sind, und ausnahmsweise die m. S. auch im Kindesalter auftreten kann, so ist man darüber einig, dass das Alter von 20—40 Jahren weitaus am häufigsten befallen wird.

Familäres Vorkommen der m. S. ist beobachtet worden, ist aber ausserordentlich selten; doch hat F. Curtius in jüngerer Zeit auf die Häufung von

Anzeichen einer Minderwertigkeit des Zentralnervensystems in den Stammbäumen der Polysklerotiker, also auf genotypische Faktoren der Erkrankungsbereitschaft für m. S., hingewiesen.

Am bemerkenswertesten sind nach Bing die geographischen Unterschiede im Auftreten der m. S. Während sie in Japan und China zu den grössten Seltenheiten gehört, ist sie in Europa und Nordamerika relativ häufig. In Deutschland ist die m. S. neben den syphilogenen Krankheiten des Nervensystems das häufigste organische Nervenleiden. Besonders stark befallen ist die Schweiz, während die Mittelmehrländer relativ verschont sind.

Alle diese Eigentümlichkeiten der m. S., für die es in der Nenrologie kein Analogon gibt, stützen eindeutig die heutige Anschauung:

Die m. S. ist eine nosologische Individualität und hat mit den Encephalomyelitiden zwar gewisse symptomatologische Aehnlichkeiten, aber keine ätiologischen Beziehungen.

Zum Schluss möchte ich meinem grossen Lehrer, Herrn Prof. Robert Bing, für die freundliche Ueberlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

Literatur.

Ahringshaus, H.: Das Problem multiple Sklerose. M. m. W. № 46, 1931.

Aldenhoven, E.: Beitrag zur Differentialdiagnose zwischen multipler Sklerose und Encephalomyelitis disseminata. Diss. Bonn, 1932.

Auton und **Wohlwill**: Multiple nicht eitrige Encephalomyelitis und multiple Sklerose. Ztschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. Bd. 12, 1912.

Baucke: Ein Beitrag zur Lehre der E. m. disseminata. Neurol. Zentr. bl. 1903.

Baumm, H.: Chronische E. m. disseminata oder m. S. Ztschr. f. d. ges. Neurol. und Psych. Bd. 51, 1919.

Bing: Die multiple Sklerose einst und jetzt. Schweiz. med. Wschr. № 47 und 48, 1932.
Multiple Sklerose. Lehrbuch der Nervenkrankheiten. IV. Aufl., 1932.

Bonadurer, Marie: Das Vorkommen von Temperatursteigerungen und das Verhalten der Senkungsreaktion bei m. S. Diss. Basel, 1933.

Borst: Multiple Sklerose. Pathologische Histologie, 1926.

Eisenlohr: Akute Myelitis dorsalis. Virchows Archiv, Bd. 73, 1878.

Fuerstner: Zur Kenntnis der akuten diss. Myelitis. Neurol. Z. bl., Bd. 18, 1899.

Hallervorden: Disseminierte E. m. D. Ztschr. f. Nervenheilkde. Bd. 111, 1929.

Hennenberg: Ueber diss. E. m. Neurol. Zent. bl., Bd. 35, 1916.

Herxheimer: M. s. Lehrbuch der path. Anatomie.

Hiller: M. s. Lehrbuch d. i. Med. von Bergmann, Doerr, Staehelin, 1934.

Kuessner und **Brosin**: Myelitis akuta diss. Arch. f. Psych., Bd. 17, 1886.

Lewy, F. H.: Bedeutung der Infektion f. Neurol. D. Ztschr. für Nervenheilkunde, Bd. 53, 1926.

Paessler: Ueber Beziehungen zw. Erkr. d. N. S. und unspezifischen chron. Infektionsherden. D. Ztschr. für Nervenheilkunde. Bd. 126, 1932.

Pette: Infektion uud Nervensystem. D. Ztschr. f. Nervenheilk., Bd. 110, 1929.
Multiple Sklerose. Neue deutsche Klinik, 1932.

Redlich: E. m. und m. S. D. Ztschr. für Nervenheilkunde, Bd. 110, 1929.

Reichmann: Ueber akute diss. Myelitis. D. Ztschr. f. Nervhkde, Bd. 40, 1910.

Schroeder: Aussprache nach Hannerbergs Bericht. Neurol. Zbl., Bd. 35, 1916.

Spatz: Aussprache nach Pettes Bericht. D. Z. f. Nervhkde, Bd. 110, 1929.

Spielmeyer: Infektion und N-System. D. Z. f. Nervhkde, Bd. 110, 1929.

Wechsberg: Zur Diff.-Diagnose d. m. S. Z. f. d. g. Neur. und Psych. Bd. 99, 1925.

Westphal: Affektion d. N-Systems nach Pocken und Typhus. A. f. Psych.. Bd. 3, 1872.
Die fleckweise oder diss. Myelitis. Arch. f. Psych., Bd. 4, 1873.

Wohlwill: Ueber akute oder chron. m. S. Neurol. Zbl. 1913.